

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT

Optimális gyógyszeradagolás tervezése. (A lineáris és dinamikus programozás alkalmazása)

Deutsch Tibor és Józsa László

Bevezetés

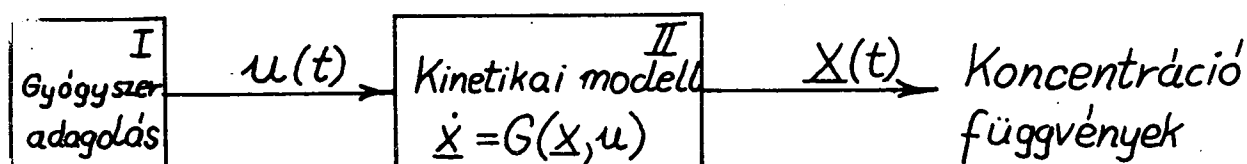
Az élő szervezetbe juttatott gyógyszer koncentrációjának időbeli változását transzport, metabolikus és eliminációs folyamatok összessége határozza meg. A farmakokinetikai viselkedés matematikai modellje elsőrendű - enzim szaturációs jelenségek folytán - sok esetben nem lineáris differenciál egyenletrendszer, mely az adagolt vegyület és metabolitjainak koncentrációlefutását írja le a szervezet kinetikailag megkülönböztethető területein, a kompartmentumokban (1,2). A modell identifikálása a kísérletileg nyert vérszérum, illetve vizelet koncentráció-idő görbékből történik és mélységét a kísérlet felbontóképessége szabja meg (3). A továbbiakban feltételezzük, hogy a szóba jövő koncentrációtartományban érvényes kinetikai modell az alkalmazott gyógyszerre vonatkozóan rendelkezésre áll.

A klinikai gyakorlat számára alapvető feladat ezután következik. Az orvos - a modell ismeretében - meghatározza a gyógyszer szervezetbe juttatásának azt a módját, mellyel az elérni kívánt terápiás cél leginkább megvalósítható. Amennyiben ez a cél matematikailag megfogalmazható a kompartmentumokban lévő koncentrációk függvényeként (mely kérdéssel dolgozatunkban nem foglalkozunk), olyan optimális irányítási feladathoz jutunk, melyek megoldására a címben szereplő módszerek szolgálnak.

Alkalmazásukra mutatunk be példákat az alábbiakban, megjegyezve, hogy a tárgyalandó matematikai eljárások mellett egyéb algoritmusok is használhatók hasonló típusú feladatok megoldására (4,5).

1. A feladat megfogalmazása

A feladatot szemléletesen az 1. ábra mutatja .



$$\min_u F(\underline{x}, u, t)$$

$$\left. \begin{array}{l} u^a \leq f(u) \leq u^f \\ \underline{x}^a \leq g(\underline{x}) \leq \underline{x}^f \end{array} \right\} 0 \leq t \leq T$$

1. ábra

A gyógyszeradagolás optimalizálásának modellje

Az 1. ábra I. blokkja az $u(t)$ gyógyszeradagolás függvény (input) előállítását végzi. A továbbiakban csupán egy gyógyszer adagolását tárgyaljuk, az ismertetendő módszerek azonban könnyen kiterjeszthetők többváltozós esetekre is. Az $u(t)$ függvény a gyógyszer véráramba kerülését szolgáltatja.

A II. blokk a gyógyszer farmakokinetikájának matematikai modelljét reprezentálja, ahol $\underline{x}(t)$ állapotfüggvények az egyes kompartmentokban uralkodó koncentrációkat szolgáltatják. A \underline{k} vektorban foglaltuk össze a kinetikai modell sebességi állandóit. Az $\underline{x}(t)$ függvények a szervezet válaszai (output) a gyógyszeradagolás $u(t)$ függvényére.

Az $x(t)$ időfüggvények megfelelő alakítása a terápia célja. Ezt jelzi az $F(x, u)$ célfüggvény, melynek a feladattól függő szélsőértéke (minimuma vagy maximuma) jelenti az optimális terápia megvalósítását. A célfüggvényen kívül a gyógyszeres kezelés során korlátozó feltételek (fenti ábrán f és g függvénykapcsolatok) állnak fenn az időegység alatt maximálisan beadható gyógyszerre vonatkozóan, valamint az állapotváltozók értékeire. Az állapotváltozók mellett használt alsóindex a megfelelő koncentrációra utal, míg a felső indexxel előre rögzített számértéket jelölünk.

Az alábbiakban néhány feladattípust mutatunk be:

a.)

$$\text{Célfüggvény, } F(x, u) : \int |x_i(t, u) - x_i^x(t)| dt \rightarrow \min \quad /1a/$$

$$\text{" " : } \int [x_i(t, u) - x_i^x(t)]^2 dt \rightarrow \min \quad /1b/$$

$$\text{Korlátozó feltétel, } f(u): 0 \leq u \leq u^f \quad /2/$$

a.) esetben az $u(t)$ irányítás célja, hogy az $x_i(t, u)$ koncentrációlefutás a kezelés $0 \leq t \leq T$ időtartományában az orvos által elérni kívánt $x_i^x(t)$ koncentrációprofil a lehető legjobban megközelítse. Az x_i többnyire az adagolt vegyület vagy valamelyik metabolitjának vészsérumbeli koncentrációját jelenti. Matematikailag fenti cél az eltérésnégyzetek, illetve eltérés abszolútértékek integráljának minimumaként fogalmazható meg u függvényében. Természetesen állandó szint tartása esetén az $x_i^x(t)$ függvény konstans értéket vesz fel.

Valóságos esetben az időegység alatt beadható gyógyszer mennyiségére a /2/ összefüggésben megadott felső korlát vonatkozik.

b.)

$$\text{Célfüggvény, } F(x, u) : \int u(t) dt \rightarrow \min \quad /3/$$

$$\text{Mellékfeltételek, } g(x): x^a \leq x(t) \leq x^f \quad /4/$$

b.) esetben a gyógyszeradagolás célja az, hogy a kezelés alatt a gyógyszer szintet a /4/ összefüggésben megadott határok között tartsa minimális gyógyszer mennyiség adagolásával. A /3/ képlet tehát a gyógy-

szermennyiség minimumát fogalmazza meg. Az \underline{x}^a , ill. \underline{x}^f értékek rendszerint a terápiásan már hatékony alsó szintet, valamint a már toxikus, megengedhető maximális felső szintet jelölik.

c.)

$$\begin{array}{lll} \text{Célfüggvény, } F(\underline{x}, u, t) : & \int dt \longrightarrow \min & /5/ \\ \text{Mellékfeltételek, } f(u) : & 0 \leq u(t) \leq u^f & /6/ \\ \text{" } g(\underline{x}) : & x_i(t) = x_i^a, \quad t = t_{\min} & /7a/ \\ & \underline{x}(t) \leq \underline{x}^f, \quad 0 \leq t \leq T & /7b/ \end{array}$$

c.) esetben az adagolás célja az, hogy a hatásért felelős komponens vérszintjét minimális idő alatt (t_{\min}) juttassuk a már hatékony \underline{x}_i^a szintre (/5, 7a/ összefüggések) anélkül azonban, hogy a $0 \leq t \leq T$ időtartományban számolnunk kellene a /7b/ egyenlőtlenség megsértéséből származó toxikus szint elérésével.

A fenti a-c feladattípusok nem ölelik fel az orvosi gyakorlatban jelentkező feladatok teljes körét, kombinációikkal azonban a legtöbb terápiás cél és kezelés közben jelentkező korlátozó és mellékfeltétel megfogalmazható.

A következőkben az a.), b.) pontokban ismertetett feladattípus megoldását mutatjuk be feltételezett biológiai rendszer és farmakokinetikai modell esetében.

2. Optimális adagolás állandó gyógyszer szint tartása esetén.

2.1 A feladat megfogalmazása

A szinttartási probléma megoldását az alábbi modellrendszeren szemléltetjük:

Az élő szervezetbe az "A" vegyületet adagoljuk, melynek "B" főmetabolitja fejti ki a terápiás hatást. "A" adagolásával párhuzamosan - más terápiás célból - "C" gyógyszer perorális adagolását is végezzük. A biológiai rendszer így 3 kémiaiilag különböző komponenst tartalmaz, melyek koncentrációinak időbeli viselkedését feltevésünk szerint 1 kompartmentumos, nyílt farmakokinetikai modell írja le. A modell differenciál egyenletrendszere az alábbi:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1(x_3)x_1 - k_5x_1 + u(t), \quad x_1(0) = x_1^0 \quad /8a/$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_5x_1 - k_2x_2, \quad x_2(0) = x_2^0 \quad /8b/$$

$$\frac{dx_3}{dt} = k_3x_4 - k_4x_3, \quad x_3(0) = x_3^0 \quad /8c/$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -k_3x_4, \quad x_4(0) = \frac{D_C}{V_d} \quad /8d/$$

ahol:

x_1	: Az "A" vegyület koncentrációja a központi kompartmentumban (mg/l)	
x_2	: A "B" " " " " " "	
x_3	: A "C" " " " " " "	
x_4	: A "C" " " az abszorpciós oldalon	
D_C	: A "C" vegyület dózisa (mg)	
V_d	: A központi kompartmentum látszólagos térfogata (l)	
$k_1(x_3)$: "A" vegyület eliminációs állandója, mely x_3 függvénye	(óra ⁻¹)
k_2	: A "B" vegyület eliminációs állandója	(óra ⁻¹)
k_3	: A "C" vegyület abszorpciós állandója	(óra ⁻¹)
k_4	: A "C" vegyület eliminációs állandója	(óra ⁻¹)
k_5	: Az A B elsőrendű reakció sebességi állandója	(óra ⁻¹) .

A /8a/ összefüggésből kitűnik, hogy "A" eliminációját x_3 befolyásolja. A /8c, 8d/ egyenletek külön integrálhatók, melynek eredményeként az $x_3(t)$ függvény adódik (1):

$$x_3(t) = \frac{D_C k_3}{V_d(k_3 - k_4)} \left[e^{-k_4 t} - e^{-k_3 t} \right] \quad /9/$$

Modellünkben a $k_1 - x_3$ összefüggést lineárisnak tételezzük fel:

$$k_1(x_3) = k_1^0 + ax_3 \quad /10/$$

ahol:

k_1^0 : az "A" vegyület eliminációs állandója $x_3 = 0$ esetén (óra^{-1})
 a : Arányossági tényező ($1/\text{mg óra}$)

A /9,10/ összefüggéseket a /8a,8b/ képletekbe helyettesítve és bevezetve a következő:

$$b = \frac{D_C k_3 a}{V_d(k_3 - k_4)} \quad /11/$$

jelölést, a rendszer állapotváltozóira vonatkozó differenciál egyenletrendszer az alábbi alakot ölti:

$$\frac{dx_1}{dt} = - \left[k_1^0 + k_5 + b(e^{-k_4 t} - e^{-k_3 t}) \right] x_1 + u(t), \quad x_1(0) = x_1^0 \quad /12a/$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_5 x_1 - k_2 x_2, \quad x_2(0) = x_2^0 \quad /8b/$$

A modell ismertetését követően a gyógyszeradagolás célja a következő:

A "B" vegyület vérszintjét kívánjuk $x_2 = x_2^a$ szinten tartani, időben változó infúzióval, mellyel "A" gyógyszert juttatjuk a vérkeringésbe. x_1 értékét intravénás injekcióval bizonyos határon belül módunk van beállítani. ($x_1^0 \leq x_1^f$). Az infúzió időtartama $0 \leq t \leq T$ intervallum. Az infúzió sebességére felső korlát adott: $u \leq u^f$.

Az irányítás célfüggvénye az a.) pontban az eltérések abszolút értékének integráljával megfogalmazott /1a/ kritérium, azaz:

$$\int_0^T |x_2(t) - x_2^a| dt \rightarrow \min \quad /13/$$

A feladatban szereplő paraméterek számszerű értékei az alábbiak:

$$\begin{array}{lll} k_1^0 = 0,4 \text{ óra}^{-1} & k_5 = 1,9 \text{ óra}^{-1} & u^f = 10 \text{ mg l}^{-1} \text{ óra}^{-1} \\ k_2 = 0,3 \text{ " } & x_1^f = 60 \text{ mg/l} & T = 2 \text{ óra} \\ k_3 = 1,8 \text{ " } & x_2^0 = 0 \text{ " } & b = 1,2 \text{ óra}^{-1} \\ k_4 = 0,8 \text{ " } & x_2^a = 30 \text{ " } & \end{array}$$

A /12a, 8b és 13/ összefüggésekkel meghatározott feladatot a lineáris programozás simplex algoritmusával oldottuk meg. A lineáris programozással kapcsolatosan az irodalomra utalunk (6).

2.2 A feladat megoldása az LP módszerrel

A megoldás első lépéseként a $0-T$ intervallumot Δt részekre bontjuk, melyeket fokozatoknak nevezünk. A felosztás révén a farmakokinetikai differenciál egyenletrendszer differencia egyenletrendszerré alakítható, mely a kizárólagosan előforduló elsőrendű folyamatok következtében az állapotváltozók lineáris kifejezéseit tartalmazza csupán. Az egyenletrendszer integrálása így tulajdonképpen az egyszerű Euler módszerrel történik. (7)

Esetünkben $N = 40$ -s felosztást alkalmaztunk, így egy fokozat Δt időtartama $2/40 = 0,05$ óra.

A célfüggvény /13/-ban szereplő alakja az abszolút érték kifejezés következtében közvetlenül nem írható a simplex módszer számára megfelelő formában. Az LP modell felírásánál új változók bevezetése vált szükségessé, melyek segítségével az abszolút érték kifejezések lineáris összefüggések alakjában voltak megfogalmazhatók.

A /12a, 8b/ összefüggéseket átalakított formában tartalmazó LP modellegyenleteket az alábbiakban tüntetjük fel. A modellben felvett K segédváltozók az abszolút érték kifejezést alakítják lineárisra. A modell

tartalmazza továbbá az időegység alatt adagolható gyógyszer mennyiségre vonatkozó korlátokat, valamint a kezdeti értékekre vonatkozó feltételeket. Az integrál kifejezés a fokozatokra osztás következtében összegkifejezésbe megy át.

$$\left. \begin{aligned} x_1^i - x_1^{i-1} (1 - S_{i-1} \Delta t) - u_i \Delta t &= 0 & /14a/ \\ x_2^i - x_2^{i-1} (1 - k_2 \Delta t) - k_5 x_1^{i-1} \Delta t &= 0 & /14b/ \\ x_2^i - x_2^a &\leq K_i & /14c/ \\ -x_2^i + x_2^a &\leq K_i & /14d/ \\ u_i &\leq u^f & /14e/ \\ x_1^0 &\leq x_1^f & /14f/ \\ x_2^0 &= 0 & /14g/ \end{aligned} \right\}$$

ahol:

$$S_{i-1} = k_1^0 + k_5 + b(e^{-k_4 t_{i-1}} - e^{-k_3 t_{i-1}}) \quad /15/$$

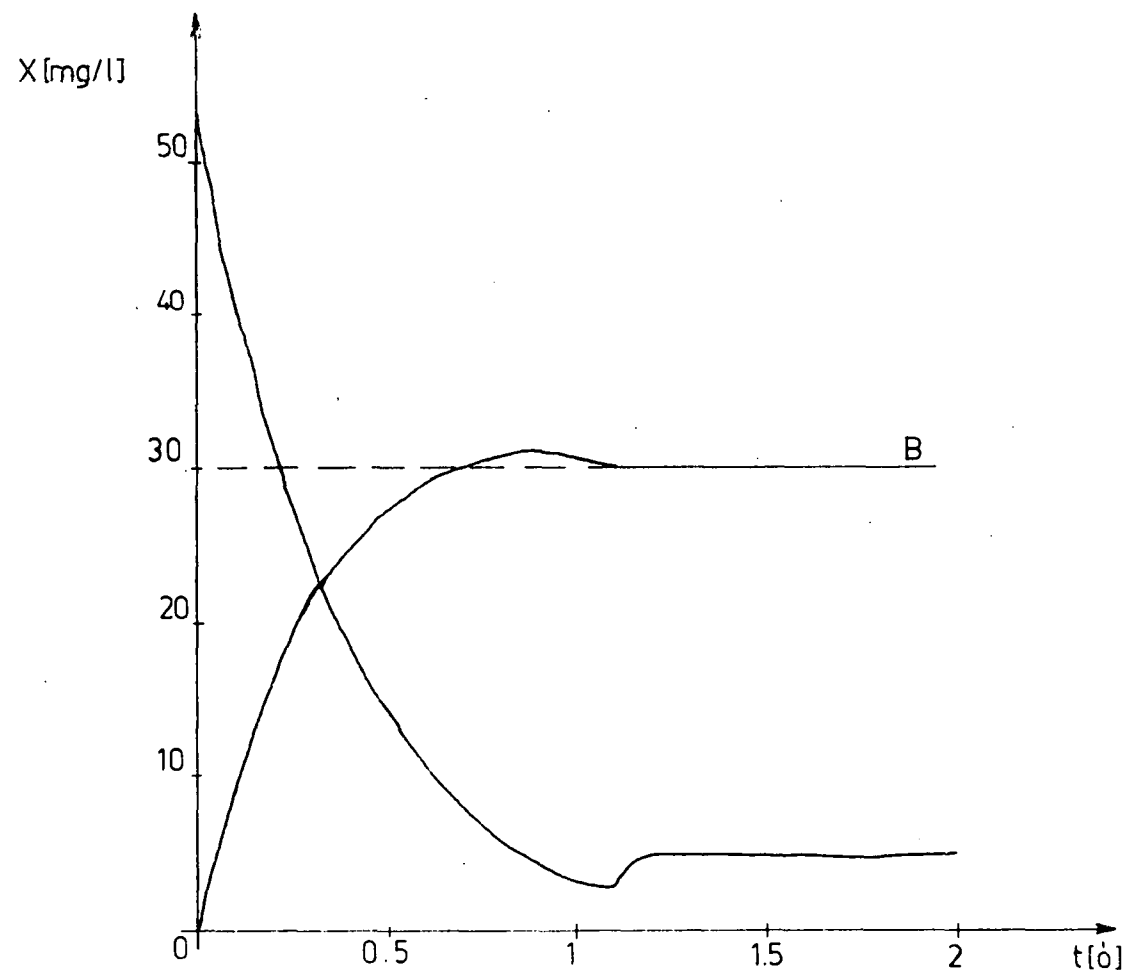
Belátható (6), hogy a /13/ képlettel megfogalmazott célfüggvénnyel ekvivalens az alábbi - K_i segédváltozókat tartalmazó - kifejezés:

$$\sum K_i \longrightarrow \min \quad /16/$$

A /14a-g/ feltételrendszer $5N+2$ számú egyenletet tartalmaz, a szereplő változók száma $4N+2$.

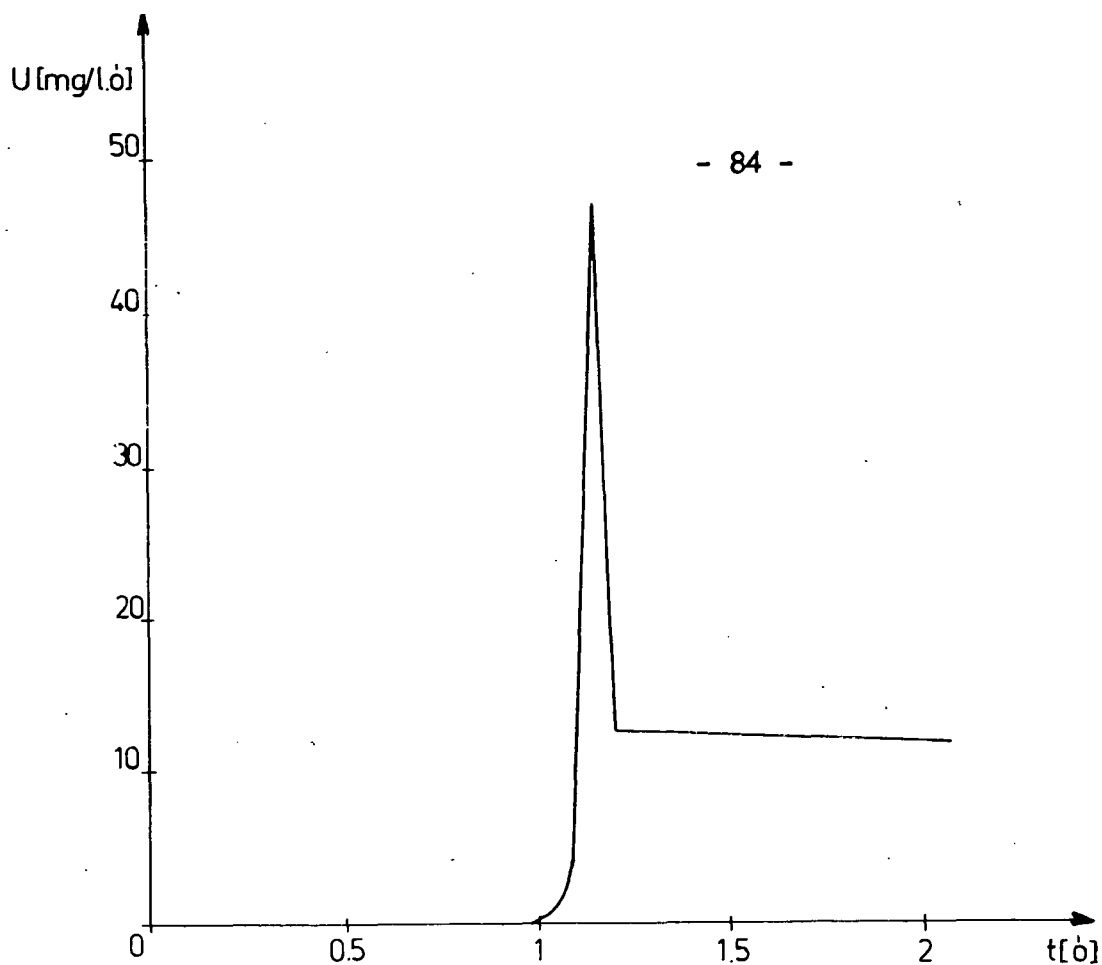
A feladat megoldását ICL 1903 A számítógépen könyvtári XDLA programmal végeztük. A modell egyenletek generálását előprogram hajtotta végre, mely outputként a fenti program által igényelt formátumu mágnesszalagot készített. A futási idő 5 percet igényelt.

A megoldás eredményét a 2. ábrán mutatjuk be, melynek 2a része optimális adagolás esetén az "A" és "B" vegyületek koncentrációlefutását mutatja, míg a 2b részlet a gyógyszeradagolás időbeli menetét ábrázolja.



2a. ábra

Az "A" és "B" vegyületek, illetve az optimális gyógyszeradagolás értékének alakulása
a kezelés 0-2 óra időtartományában



2b. ábra

A 2a. ábrából kitűnik, hogy a $t=0$ időpontban adott iv. injekcióval 53 mg/l vérszintet célszerű beállítani az "A" gyógyszerből. "A" koncentrációja közel 1 óra elteltével stacionáriussá válik. A terápiásan hatékony "B" metabolit 0,5 óra körül 10 %-ra közelíti meg a tartani kívánt 30 mg/l-es szintet. Optimális irányítás esetén a túllendülés kismérvű, majd 1 óra elteltével a kívánt értéket veszi fel. A "C" gyógyszer adagolása következtében a fenti stacionárius állapotot időben kis mértékben változó adagolás tartja fenn. A koncentrációgörbéken látható kisebb törés az $u(t)$ függvény ugrásszerű változásának következménye.

3. Hatékony vérszérum koncentráció fenntartása minimális mennyiségű gyógyszer adagolásával

3.1 A feladat megfogalmazása

A minimális gyógyszer adagolásával végzett kezelést az alábbi modellrendszeren szemléltetjük:

Az élő szervezetbe "A" gyógyszert adagolunk intravénás infúzióval. "A" kezdeti koncentrációját a maximális megengedett szintre állítjuk. Az "A" gyógyszer Michaelis-Menten kinetika szerint metabolizálódik, főmetabolitja "B" terápiásan vele egyenértékű. A biológiai rendszer 2 kémiaiilag különböző komponenst tartalmaz, melyek koncentrációinak időbeli viselkedését feltevésünk szerint 1 kompartmentumos, nyílt farmakokinetikai modell írja le. A modell differenciál egyenletrendszere az alábbi:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 - \frac{k_2 x_1}{x_1 + K_M} + u(t), \quad x_1(0) = x_1^0 \quad /17a/$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_3 x_2 + \frac{k_2 x_1}{x_1 + K_M}, \quad x_2(0) = x_2^0 \quad /17b/$$

ahol:

- x_1 : "A" vegyület koncentrációja a központi kompartmentumban (mg/l)
- x_2 : "B" " " " " " "
- k_1 : "A" " eliminációs állandója (óra⁻¹)
- k_2 : A B reakció maximális sebessége (mg/l óra)
- k_3 : "B" vegyület eliminációs állandója (óra⁻¹)
- K_M : Michaelis konstans a metabolikus reakcióra (mg/l)

A kinetikai modell ismertetését követően esetünkben a gyógyszeradagolás célja a következő:

A kezelés $0 \leq t \leq T$ időszakában a terápiásan hatékony "A" és "B" gyógyszerek koncentrációinak összegét alsó (x^a), illetve felső (x^f) határokkal megadott tartományban kívánjuk tartani. Az infúzióval adagolható "A" időegység alatt betáplálható értékére felső korlát vonatkozik (u^f). A feladat egyenlőtlenségekkel megfogalmazott feltételi egyenletei az alábbiak:

$$u(t) \leq u^f \quad /17c/$$

$$x^a \leq x_1(t) + x_2(t) \leq x^f \quad 0 \leq t \leq T \quad /17d/$$

A feladat célfüggvényét a következő /18/ egyenlet mutatja, mely a beadagolt gyógyszer mennyiségének minimumát fogalmazza meg:

$$\int u(t) dt \rightarrow \min \quad /18/$$

A példánkban választott modell differenciál egyenletrendszerre a Michaelis - Menten kinetikát leíró tag következtében nem lineáris, ezért a feladat megoldására a dinamikus programozás módszerét alkalmaztuk. Fenti módszerrel kapcsolatban az irodalomra utalunk (8).

Megjegyezzük, hogy - noha a linearitás nem áll fenn - a feladat szeparábilis. Így megoldására a 2.2 fejezetben tárgyalt LP technika is alkalmazható, amely azonban jelentős méretnövekedéssel jár (9).

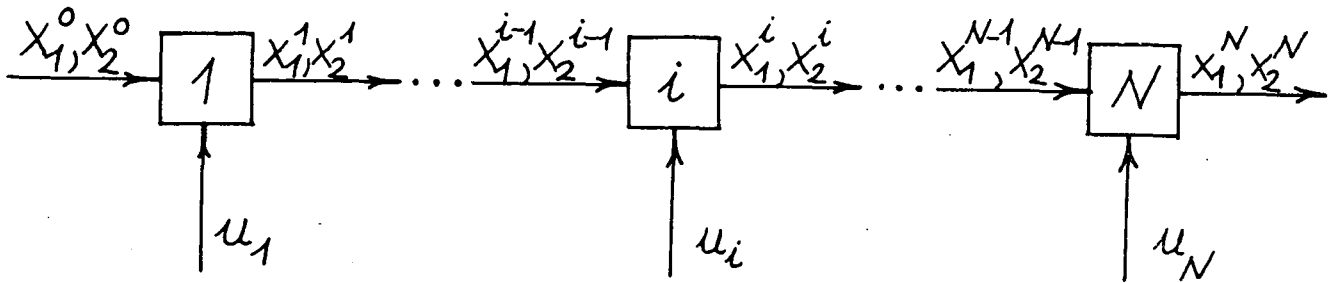
A feladatban szereplő paraméterek számszerű értékei a következők:

$k_1 = 1,8 \text{ óra}^{-1}$	$K_M = 25,0 \text{ mg/l}$	$T = 4,0 \text{ óra}$
$k_3 = 0,8 \text{ "}$	$x_1^0 = 40,0 \text{ "}$	$x^a = 25 \text{ mg/l}$
$k_2 = 5,0 \text{ mg óra}^{-1} \text{ l}^{-1}$	$x_2^0 = 0,0 \text{ "}$	$x^f = 40,0 \text{ mg/l}$
$u^f = 45 \text{ mg/l óra}^{-1}$		

3.2 A feladat megoldása DP módszerrel

Hasonlóan a 2.2 fejezetben követett eljáráshoz, első lépésben az időtartomány fokozatokra bontását végeztük el. Ezáltal a differenciálegyenletek differencia egyenletekké alakíthatók, míg a célfüggvény integrál képlete összegzésbe megy át. Az egyes intervallumokban adagolt mennyiségek összeadódnak, ezért a célfüggvény fokozatonként additív. Az additivitás fennállása teszi lehetővé a dinamikus programozási technika alkalmazását.

A fokozatokra osztást és az algoritmus rekurzív összefüggését a 3. ábrán szemléltetjük.



$$F_i(x_1^{i-1}, x_2^{i-1}) = \min_{u_i} \left[u_i + F_{i+1}(x_1^i(u_i), x_2^i(u_i)) \right]$$

ahol: $i = 1, \dots, i, \dots, N$

3. ábra

A dinamikus programozási algoritmus sémája és rekurzív összefüggése

Az optimalizálás során N számú döntést hozunk (u_i -t határozzunk meg). Esetünkben N értékét 40-nek választottuk, mely felosztásnál előzetes vizsgálataink alapján az Euler módszerrel történő integrálás megfelelő pontosságú eredményt szolgáltat.

A dinamikus programozás rekurzív összefüggése az i -edik fázisra az alábbi:

$$F_i(x_1^{i-1}, x_2^{i-1}) = \min_{u_i} \left[u_i + F_{i+1}(x_1^i, x_2^i) \right], \quad i = 1, 2, \dots, N \quad /19/$$

ahol definíciószerűen:

$$F_{N+1}(x_1^N, x_2^N) = 0 \quad /20/$$

$$4.4 \quad A \quad \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j = b_i, \quad i = 1, \dots, n$$

lineáris egyenletrendszer regularizáció segítségével történő megoldáshoz számítsuk ki az

$$\bar{a}_{kj} = \sum_{i=1}^n a_{ik} a_{ij}, \quad \bar{b}_k = \sum_{i=1}^n a_{ik} b_i$$

együtthatókat és oldjuk meg az

$$\alpha z_k^{(\alpha)} + \sum_{j=1}^n \bar{a}_{kj} z_j^{(\alpha)} + \bar{b}_k = 0$$

lineáris egyenletrendszert, ahol α a regularizáló paraméter. $\alpha \rightarrow 0$ esetén a

$$z_k^{(\alpha)}$$

számok a regularizált megoldást adják /ld. (1), (2)/.

5. Mint a 4.-ben vázolt megoldásokból látható inkorrekt feladat regularizációval történő megoldása bonyolultabb számolást igényel, mint regularizáció nélkül. De a kitűzött feladat stabil megoldását adja, míg regularizáció nélkül esetleg semmilyen megoldást nem kaphatunk, vagy annyira pontatlan lesz a megoldás, hogy annak eredménye nem használható fel.

Irodalom

- (1) A.N. Tyihonov, V. Ja. Arszenyin: Metodu resenija nyekorrektnuh zadacs, Moszkva, 1974.

Az állapotváltozók tetszőleges (x_1^N, x_2^N) értéke esetén.

A /19/ összefüggésben szereplő $F_i(x_1^{i-1}, x_2^{i-1})$ az i -edik fokozattól az időtartomány végéig beadott gyógyszer kumulatív mennyisége optimális stratégia esetén. A /19/ összefüggés alkalmazásához a /17a-b/ egyenletekből nyerhető állapot transzformációk szükségesek. Ezek alakja fenti képletek átrendezésével az i -edik fokozatra a következő:

$$x_1^i = x_1^{i-1} - \left[k_1 x_1^{i-1} - \frac{k_2 x_1^{i-1}}{K_M + x_1^{i-1}} + u_i \right] \Delta t \quad /21a/$$

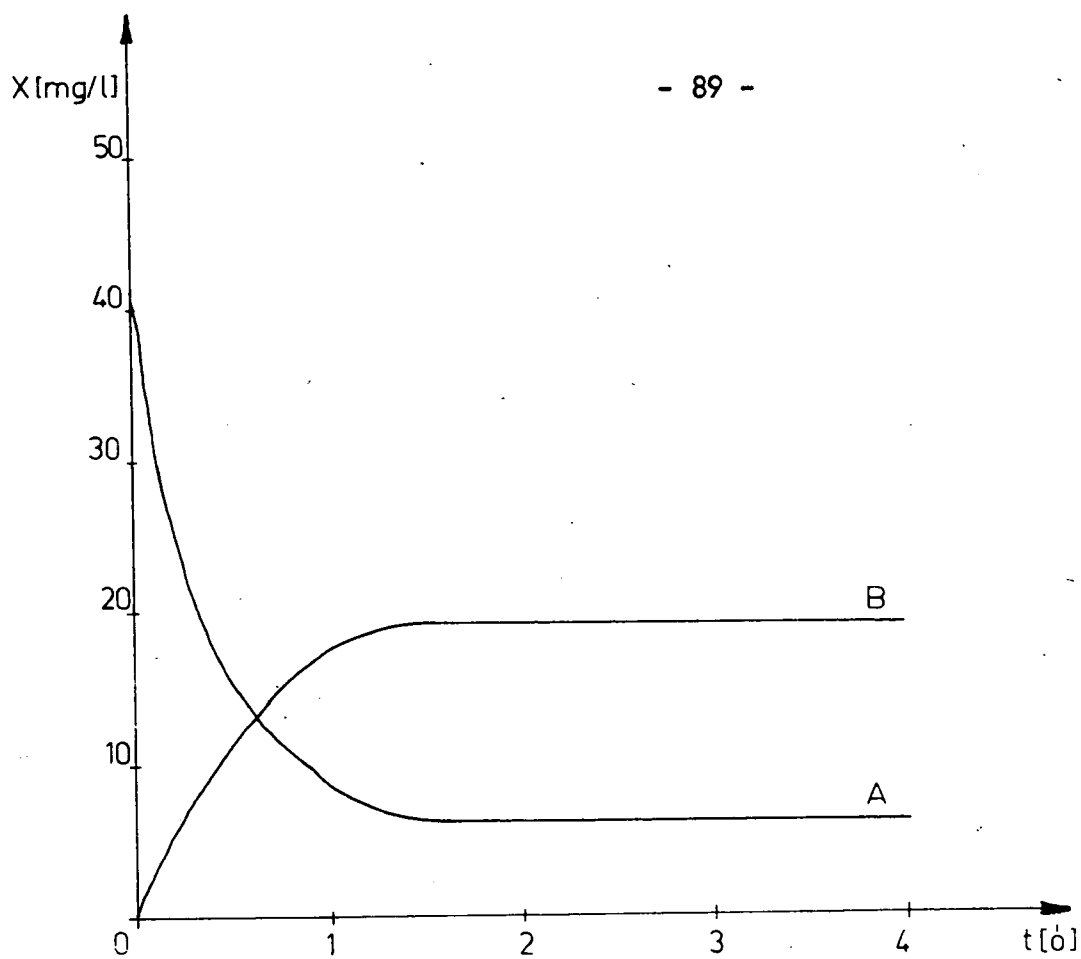
$$x_2^i = x_2^{i-1} + \left[\frac{k_2 x_1^{i-1}}{K_M + x_1^{i-1}} - k_3 x_2^{i-1} \right] \Delta t \quad /21b/$$

ahol Δt egy fokozat időtartama, mely esetünkben $4/40 = 0,1$ óra.

A megoldás második lépéseként az állapot (x_1, x_2) és a döntési (u) változókat diszkrétizáltuk. A felosztásnál figyelembe vettük, hogy x_1 értéke az előzetesen meghatározható stacionárius koncentráció alá nem süllyedhet. A diszkrétizálás következtében a két állapotváltozó síkjában 576 rácspontot vettünk fel. Fokozatonként az u_i -re végzett minimalizálást 15-ös felosztással, teljes leszámítással végeztük. Az ismertített felosztássűrűségnél a futás közben háttértároló nem volt szükséges, ezáltal a futási idő 5-6 percet vett igénybe.

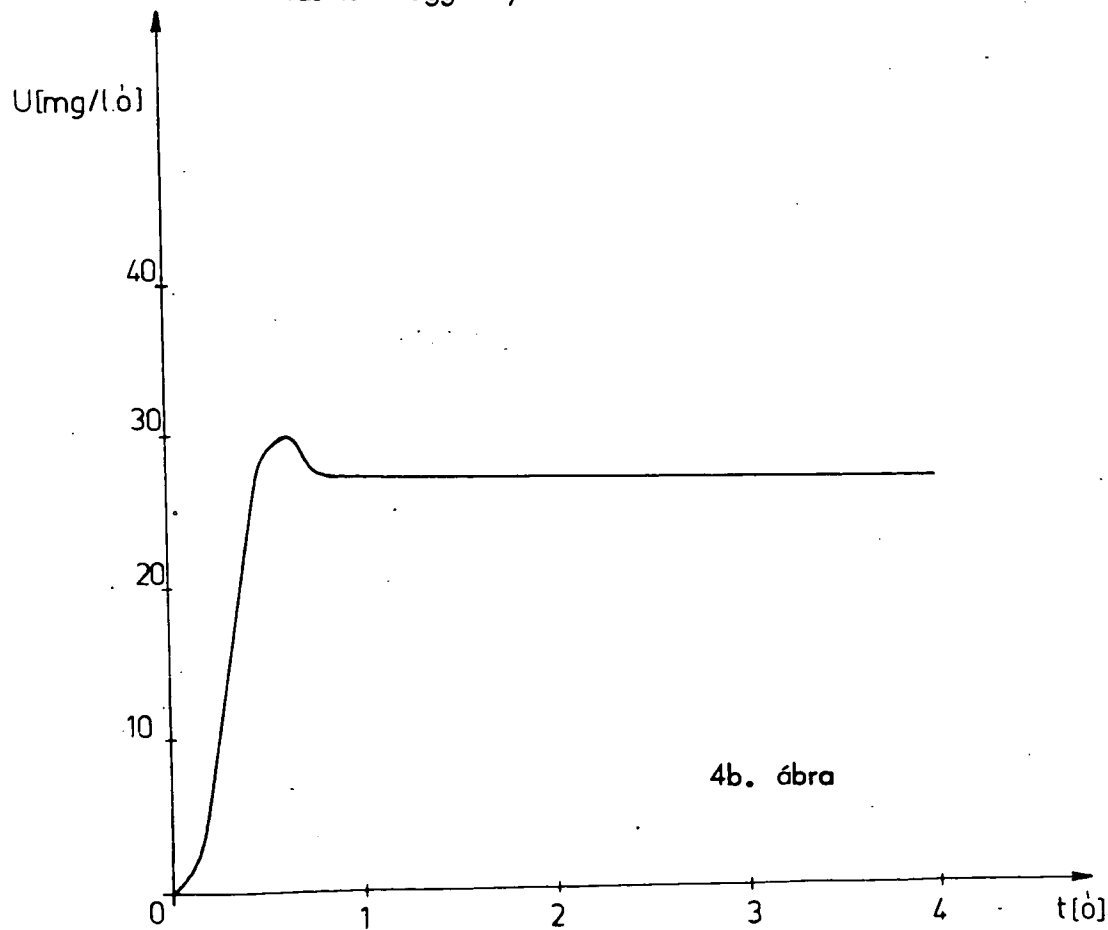
A számítógépi program készítésénél az interpoláció elkerülése végett további egyszerűsítéseket végeztünk, melynek következtében a nyert eredményeken utólagos simítást hajtottunk végre.

A megoldás során kapott eredményt a 4. ábrán mutatjuk be, melynek "a" része az állapotváltozók, "b" része a döntési változó időfüggvényét mutatja optimális adagolás esetén.



4a. ábra

Az "A" és "B" vegyületek vérszintjének, valamint az $u(t)$ adagolás-idő függvény alakulása a kezelés $0 \leq t \leq 4$ óra tartományban



4b. ábra

A 4a. ábrából kitűnik, hogy a hatásért felelős $x_1 + x_2$ koncentrációösszeg 50 perc körül eléri a megengedett, még hatékony alsó szintet. $x_1 \sim 1$ óra elteltével veszi fel stacionárius értékét. A 4b. ábra szerint optimális adagolás esetén az $u(t)$ függvény maximumon halad keresztül, majd stacionárius értékre áll be. Esetünkben a kezelés teljes időtartama alatt adagolt "A" gyógyszer mennyisége 888 mg/l volt.

Összefoglalás

Előadásunkban bemutattuk a lineáris és dinamikus programozás alkalmazását optimális gyógyszeradagolás tervezéséhez. Alkalmazásukat feltételezett farmakokinetikai modellek esetén illusztráltuk. Példaként állandó gyógyszer szintet biztosító kezelést, valamint minimális gyógyszer mennyiséget alkalmazó terápiás eseteket alkalmaztunk.

A tárgyalt módszerek véleményünk szerint általánosan alkalmazhatók az orvosi gyakorlatban felmerülő optimális gyógyszeradagolási feladatok megoldására.

Végezetül hangsúlyozni kívánjuk, hogy az ismertetett optimalizálási eljárások csupán a vizsgálati dózisok tartományában feltétlenül bizonyított érvényű farmakokinetikai modell identifikálása után végezhetők el.

Irodalom

- (1) J.G. Wagner: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1971)
- (2) J.G. Wagner: Nonlinear Pharmacokinetics, J.M. Richards Lab., Gross Pointe Park, Michigan (1972)
- (3) L.Z. Benet: J. of Pharm. Sci., 61, 4, 536 (1972)
- (4) V.F. Smolán, B.D. Turrie, W.A. Weigand: J. of Pharm. Sci., 61, 12, 1941 (1972)

- (5) M. Inoue: Comp. and Biomed. Res., 9, 217 (1976)
- (6) S.T. Gass: Linear Programming McGraw Hill (1958)
- (7) A. Ralston: Bevezetés a numerikus analízisbe, Műszaki Könyvkiadó, Bp, 1969.
- (8) S.M. Roberts: Dynamic Programming in Chemical Engineering and Process Control, Academic Press, New-York, London (1964)
- (9) Kerekó B.: Optimumszámítás, Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó, Bp., 1972.

